

542, 426 Rec'd PCT/PTO 15 JUL 2003

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. August 2004 (12.08.2004)

PCT

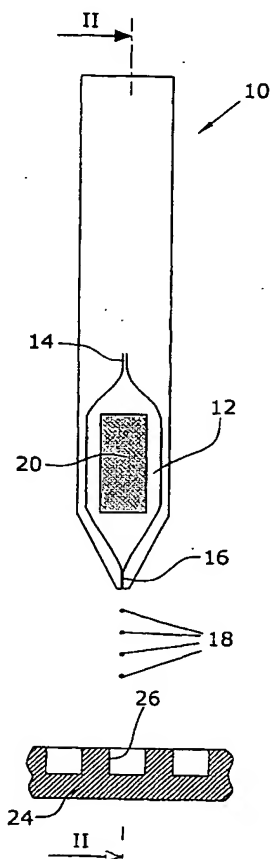
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/067177 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: B01L 3/02, G01N 35/10
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000823
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
30. Januar 2004 (30.01.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
103 04 018.8 1. Februar 2003 (01.02.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): EVOTEC OAI AG [DE/DE]; Schnackenburgallee  
114, 22525 Hamburg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WENDT, Oliver  
[DE/DE]; Hartwig-Hesse-strasse 7, 20257 Hamburg (DE).  
PRECKEL, Hartwig [DE/DE]; Reetwerder 17, 21029  
Hamburg (DE).
- (74) Anwälte: VON KIRSCHBAUM, Alexander usw.; De-  
ichmannhaus Am Dom, Bahnhofsvorplatz 1, 50667 Köln  
(DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DISPENSING METHOD

(54) Bezeichnung: DISPENSIERVERFAHREN



(57) Abstract: The invention relates to a method for cleaning a fluid supply device (10), such as a dispensing or pipetting device, whereby a flushing of the fluid chamber (12) can occur in a cleaning step (R). According to the invention, in order to remove gas bubbles in the fluid chamber for example, the fluid in the fluid chamber (12) is set in vibration during the cleaning step (R).

(57) Zusammenfassung: Bei einem Verfahren zum Reinigen einer Flüssigkeitsfördevorrichtung (10), wie einer Dispensier- oder Pipettiervorrichtung, kann in einem Reinigungsschritt (R) ein Spülen der Flüssigkeitskammer (12) erfolgen. Um in der Flüssigkeitskammer beispielsweise vorhandene Gasblasen zu entfernen, wird die in der Flüssigkeitskammer (12) vorhandene Flüssigkeit erfindungsgemäß während des Reinigungsschrittes (R) in Schwingungen versetzt.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/067177 A1



PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

### **Dispensierverfahren**

Die Erfindung betrifft ein Dispensierverfahren zum Dispensieren von chemischen und/ oder biologischen Flüssigkeiten in Kleinstmengen mittels einer Flüssigkeitsfördervorrichtung, insbesondere einer Mikropumpe in einer Dispensier- und/ oder Pipettiervorrichtung und/ oder anderen Mikrosystemen.

Zum Dispensieren und Pipettieren von sehr kleinen Flüssigkeitsmengen im Bereich weniger pl bis  $\mu$ l werden als Flüssigkeitsfördervorrichtung beispielsweise Mikropumpen eingesetzt, die Tropfen durch eine Düse der Dispensier- bzw. Pipettiervorrichtung ausstoßen. Derartige Dispensier- oder Pipettiervorrichtungen weisen als Mikropumpe eine Flüssigkeitskammer auf, in der eine Probenflüssigkeit oder eine Systemflüssigkeit enthalten ist. Eine Wand der Probenkammer ist beispielsweise elastisch, insbesondere als Membran ausgebildet. Auf die elastische Wand wirkt ein Impulsgeber, wie beispielsweise ein Piezo-Aktor, ein. Durch den Piezo-Aktor können in der Flüssigkeitskammer Druckimpulse erzeugt werden. Diese bewirken ein Abgeben von Flüssigkeitstropfen aus der Düse. Hierbei ist das Tröpfchenvolumen klar definiert, so dass die abgegebene Flüssigkeitsmenge über die Tröpfchenanzahl eindeutig bestimmt ist. Das Volumen der einzelnen Tröpfchen liegt hierbei im Bereich von 50 – 100 pl.

Prinzipbedingt sind Mikropumpen sehr störanfällig. Dies liegt in der sehr kleinen Dimensionierung und der hiermit verbundenen Empfindlichkeit für Ablagerungen

und Verstopfungen. Beispielsweise kann das Vorhandensein einer Luftblase auf Grund Ihrer Kompressibilität dazu führen, dass auch bei Betätigen der Membran der Mikropumpe keine Förderwirkung oder eine zu geringe Förderwirkung auftritt. Des Weiteren können Oberflächenspannungseffekte die einwandfreie Funktion derartiger Mikropumpen beeinträchtigen. Insbesondere bei der Automatisierung, wie beispielsweise im Medium- oder Hochdurchsatzscreening, ist eine hohe Zuverlässigkeit derartiger Mikropumpen erforderlich. Ggf. dennoch auftretende Störungen sollten automatisch erkannt und behoben werden. Ein häufig auftretendes Problem bei Mikropumpen besteht beispielsweise darin, dass sich innerhalb der Flüssigkeitskammer Ablagerungen, beispielsweise aus Kristallisationen der in der Flüssigkeitskammer vorhandenen Flüssigkeit bilden. Ferner bilden sich innerhalb der Flüssigkeitskammer, einem mit der Flüssigkeitskammer verbundenen Kanal oder der Düse häufig Gasblasen, insbesondere Luftblasen. Dies führt häufig zum Ausfall der Mikropumpe. Bei in Dispensier- und Pipettiervorrichtungen eingesetzten Mikropumpen führen Gasblasen, sofern sie nicht unmittelbar zum Ausfall der Mikropumpe führen, zumindest zu einer Verfälschung der abgegebenen Tropfengröße und somit zu einer Verfälschung der abgegebenen Flüssigkeitsmenge.

Um Störungen bei derartigen Flüssigkeitsfördervorrichtungen zu vermeiden, ist es bekannt, die Flüssigkeitskammer in einem Reinigungsschritt mit Flüssigkeit zu spülen. Hierbei wird zum Spülen die in der Flüssigkeitskammer befindliche Flüssigkeit, d.h. die Proben- oder Systemflüssigkeit, verwendet. Es ist auch möglich, über eine gesonderte Verbindung der Flüssigkeitskammer mit einem Reservoir ein Spülen der Kammer mit Spülflüssigkeit durchzuführen. Hierbei kann die Pumpe ggf. mit erhöhter Frequenz oder Amplitude betrieben werden. Derartige bekannte Spülverfahren sind jedoch zeitaufwendig. Dies ist insbesondere beim Verwenden von derartigen Flüssigkeitsfördervorrichtungen im Medium- oder Hochdurchsatzscreening nachteilig. Ferner ist bei bekannten Spülverfahren der Verbrauch an Flüssigkeit äußerst hoch. Dies ist insbesondere nachteilig, wenn bei einer Dispensiervorrichtung das Spülen mit teurer Probenflüssigkeit erfolgen muss.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zum Reinigen einer Flüssigkeitsfördervorrichtung zu schaffen, mit dem ein schnelles und zuverlässiges Reinigen gewährleistet ist.

Die Lösung der Aufgabe erfolgt erfindungsgemäß durch die Merkmale des Anspruchs 1.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Dispensieren von chemischen und/oder biologischen Flüssigkeiten wird in einem Dispensierschritt mittels einer Dispensiervorrichtung Flüssigkeit abgegeben. Hierzu wirkt ein Impulsgeber wie ein Piezo-Aktor auf eine Flüssigkeitskammer, in der die abzugebende Probenflüssigkeit enthalten ist. Durch den Impulsgeber wird ein Druckimpuls in der Flüssigkeitskammer erzeugt, so dass ein Flüssigkeitströpfchen durch einen Kapillarkanal abgegeben wird. Während eines Dispensierschrittes werden mehrere Tröpfchen, vorzugsweise mindestens 5, besonders bevorzugt mindestens 10, und insbesondere mindestens 20 Tröpfchen abgegeben. Insbesondere können in einem Dispensierschritt bis zu 500, ggf. sogar bis zu 1.000 Tröpfchen abgegeben werden. Die Anzahl der abgegebenen Tröpfchen korrespondiert mit der Impulsanzahl des Impulsgebers, so dass die abgegebene Flüssigkeitsmenge unmittelbar definiert werden kann, da das Volumen des einzelnen Tröpfchens bekannt ist.

Vor oder nach einem derartigen Dispensierschritt wird ein erfindungsgemäßer Reinigungsschritt durchgeführt, bei dem Spülflüssigkeit durch die Flüssigkeitskammer geleitet wird. Hierbei kann als Spülflüssigkeit auch Probenflüssigkeit verwendet werden.

Erfindungsgemäß wird das in der Flüssigkeitskammer der Flüssigkeitsfördervorrichtung vorhandene Medium, d.h. insbesondere die Flüssigkeit und vorhandene Verunreinigungen, während des Reinigungsschrittes, in dem ein Spülen der Flüssigkeitskammer erfolgt, in Schwingungen versetzt.

Durch das Versetzen des Mediums in Schwingungen ist es möglich, auf in der Flüssigkeitskammer befindliche Verunreinigungen, insbesondere Gasblasen, derart einzuwirken, dass diese zerfallen. Sowohl Verunreinigungen, bei denen es sich sowohl um Partikel als auch Gasblasen handeln kann, zerfallen somit in kleinere Teilchen bzw. kleinere Blasen. Diese können leichter aus der Flüssigkeitskammer herausgespült werden. Hierdurch ist beispielsweise, wenn es sich bei der Flüssigkeitsfördervorrichtung um eine Dispensier- oder Pipettiervorrichtung handelt, ein Verstopfen der Düse auf Grund relativ großer Verunreinigungen vermieden. Durch das Versetzen des in der Flüssigkeitskammer befindlichen Mediums in Schwingungen und das dadurch hervorgerufene Zerfallen der Verunreinigungen, insbesondere der Gasblasen, können diese leichter aus der Flüssigkeitskammer herausgespült werden. Das erfindungsgemäße Verfahren ist insbesondere zum Herausspülen von Gasblasen geeignet, die durch bekannte Spülverfahren nicht oder nur schwer herausgespült werden können, da Gasblasen an den Oberflächen der Dispensiervorrichtung festhaften. Das Reinigen der Flüssigkeitskammer ist somit schneller möglich. Dies ist insbesondere bei automatischen Verfahren, wie dem Medium- oder Hochdurchsatzscreening von großem Vorteil. Es ist somit mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens möglich, die Reinigungszeiten erheblich zu verringern. Ferner ist durch das erfindungsgemäße Verfahren die Zuverlässigkeit erhöht, da größere Verunreinigungen zerfallen und somit zuverlässig aus der Flüssigkeitskammer entfernt werden können. Des Weiteren ist der Verbrauch an Flüssigkeit bei einem Reinigungsschritt erheblich reduziert. Dies ist insbesondere bei Dispensiervorrichtungen, bei denen die Reinigung mit Hilfe von Probenflüssigkeit erfolgt, vorteilhaft.

Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die Frequenz der in der Flüssigkeit auftretende Schwingungen während eines Reinigungsschritts variiert. Vorzugsweise wird hierzu die Frequenz eines Impulsgebers, der auf die Flüssigkeit einwirkt, variiert, wobei das Variieren der Frequenz des Impulsgebers ein Variieren der Schwingungsfrequenz des Mediums hervorruft. Besonders bevorzugt ist es, wenn hierzu als Impulsgeber ein Piezo-

Aktor oder ein entsprechendes Bauelement verwendet wird. Handelt es sich bei der Flüssigkeitsfördervorrichtung um eine Dispensier- oder Pipettiervorrichtung, ist es besonders bevorzugt, den Impulsgeber, wie beispielsweise den Piezo-Aktor, durch den die Tropfenabgabe hervorgerufen wird, als auch Impulsgeber zum Erzeugen der Schwingungen in der Flüssigkeit zu verwenden. Dies hat den Vorteil, dass zur Durchführung des Reinigungsschritts einschließlich dem Spülen der Flüssigkeitskammer und dem erfindungsgemäßen Versetzen des Mediums in Schwingungen kein zusätzliches Bauteil erforderlich ist.

Das Variieren der Schwingungsfrequenz hat den Vorteil, dass Verunreinigungen bzw. Gasblasen unterschiedlicher Größe in Resonanz versetzt werden können und hierdurch der Zerfallsprozess ausgelöst wird. Das Variieren der Frequenz hat somit ein weiteres Verkürzen der Spülzeiten zur Folge. Hierdurch wird die Zuverlässigkeit der Flüssigkeitsfördervorrichtung erhöht und die zum Spülen erforderliche Flüssigkeitsmenge reduziert. Dies ist insbesondere beim Medium- und Hochdurchsatzscreening vorteilhaft. Die Frequenz bzw. die unterschiedlichen Frequenzen, die innerhalb eines Reinigungsschrittes erzeugt werden, können beispielsweise in Abhängigkeit der verwendeten Flüssigkeit und der sich hieraus beispielsweise ergebenden Gefahr größerer oder kleinerer Agglomerate vorteilhaft gewählt werden. Ebenso können die Frequenzen beispielsweise darauf abgestimmt werden, dass eine Flüssigkeit stärker oder schwächer zum Ausgasen und somit zum Bilden von Gasblasen neigt.

Versuche haben gezeigt, dass eine Minimalfrequenz von mindestens 1 kHz, vorzugsweise mindestens 3 kHz insbesondere beim Auftreten von Gasblasen vorteilhaft ist. Sehr gute Ergebnisse können ferner erzielt werden, wenn die Maximalfrequenz höchstens 60 kHz, vorzugsweise höchstens 40 kHz beträgt. Innerhalb der Minimalfrequenz und der Maximalfrequenz erfolgt ein kontinuierliches oder stufenweises Verändern der Frequenz. Gute Reinigungsergebnisse können bei einem stufenweisen Erhöhen der Frequenz um 200 - 250 Hz je Schritt erzielt werden. Hierbei wird die Frequenz ausgehend von einer Minimalfrequenz vorzugsweise in Richtung der Maximalfrequenz erhöht. Da

größere Blasen in immer kleiner Blasen zerfallen bzw. Partikel in immer kleinere Partikel zerfallen, ist es vorteilhaft, die Frequenz ausgehend von der Minimalfrequenz zu einer Maximalfrequenz zu erhöhen, da hierbei der Zerfall in möglichst kleine ausspülbare Blasen bzw. Partikel beschleunigt werden kann. Ebenso ist es jedoch auch möglich, die Frequenz ausgehend von einer Maximalfrequenz stufenweise oder kontinuierlich zu verringern. Ggf. sind auch Wechsel zwischen einzelnen Frequenzen möglich, so dass innerhalb eines Reinigungsschrittes die Frequenzen mehrfach erhöht und erniedrigt werden. Des Weiteren ist eine Kombination beider Prozesse möglich.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand einer bevorzugten Ausführungsform unter Bezugnahme auf die anliegenden Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigen:

- Fig. 1 eine schematische Vorderansicht einer Flüssigkeitsfördervorrichtung,
- Fig. 2 eine schematische Schnittansicht entlang der Linie II-II in Fig. 1,
- Fig. 3 ein Beispiel eines Anregungssignals zur Anregung von Piezo-Aktoren, und
- Fig. 4 einen erfindungsgemäßen Frequenzverlauf während eines Reinigungsschritts.

Bei der in den Fig. 1 und 2 dargestellten Flüssigkeitsfördervorrichtung 10 handelt es sich beispielsweise um eine Dispensiervorrichtung. Diese weist eine Flüssigkeitskammer 12 auf, die über einen Kanal 14 mit einem Reservoir verbunden ist. Bei einer Dispensiervorrichtung ist in dem Reservoir die durch eine Düse bzw. den Kapillarkanal 16 in Form von Tropfen 18 abgegebene Probenflüssigkeit vorhanden. Ggf. ist die Flüssigkeitskammer 12 ferner mit



einem weiteren Reservoir verbunden, in dem Spülflüssigkeit zur Durchführung eines Reinigungsschrittes vorhanden ist. Auf die in der Flüssigkeitskammer 12 befindliche Flüssigkeit wird mittels eines Piezo-Aktors 20 eingewirkt. Der Piezo-Aktor 20 wirkt auf eine elastische Wand 22 der Flüssigkeitskammer 12 ein. Durch Anlegen einer Spannung an den Piezo-Aktor 20 wird die elastische Wand 22 verformt und ein Druckimpuls auf die in der Flüssigkeitskammer 12 vorhandene Flüssigkeit ausgeübt. Hierdurch erfolgt eine Abgabe eines Tropfens 18 beispielsweise in Richtung einer Mikrotiterplatte 24 zum Befüllen von in der Mikrotiterplatte 24 befindlichen Wells 26.

Bei der in Fig. 3 gezeigten Anregungspulsform handelt es sich um eine mögliche Spannungsimpulsfolge, die an den Piezo-Aktor 20 während des Dispensierschrittes zum Erzeugen von Tröpfchen 18 angelegt wird.

Der in Fig. 3 dargestellte Rechteckimpuls erzeugt über einen Zeitraum  $t_1$  eine am Piezo-Aktor 20 anliegende Spannung, die nach einer Periodendauer  $T$  wiederholt wird. Durch jeden Anregungspuls 28 erfolgt die Abgabe eines Tröpfchens 18. Anstelle eines Rechteckimpuls kann beispielsweise auch ein trapezförmiger Impuls oder ein Rechteckimpuls mit beispielsweise schräg abfallender Flanke verwendet werden. Ebenso ist es möglich, polygonförmige Impulse an den Piezo-Aktor 20 anzulegen, wobei ggf. vor oder nach dem Anregungspuls 28 eine in die entgegengesetzte Richtung weisende Spannung anliegt. Ferner ist es beispielsweise auch möglich, sinusförmige Anregungspulse an den Piezo-Aktor 20 oder einen anderen Impulsgeber anzulegen.

Während eines Reinigungsschrittes  $R$  (Fig. 4), der vor oder nach dem Dispensierschritt durchgeführt wird, wird eine beispielsweise sinusförmige Anregungsfrequenz an den Piezo-Aktor 20 angelegt. Die Frequenz kann beispielsweise von einer Minimalfrequenz  $f_{\min}$  zu einem Zeitpunkt  $t_1$  bis auf eine Maximalfrequenz  $f_{\max}$  zu einem Zeitpunkt  $t_2$  kontinuierlich erhöht werden. Nach dem Zeitpunkt  $t_2$  wird die Frequenz sodann wieder kontinuierlich bis zu einem Zeitpunkt  $t_3$  auf eine Minimalfrequenz  $f_{\min}$  verringert. Vorzugsweise werden

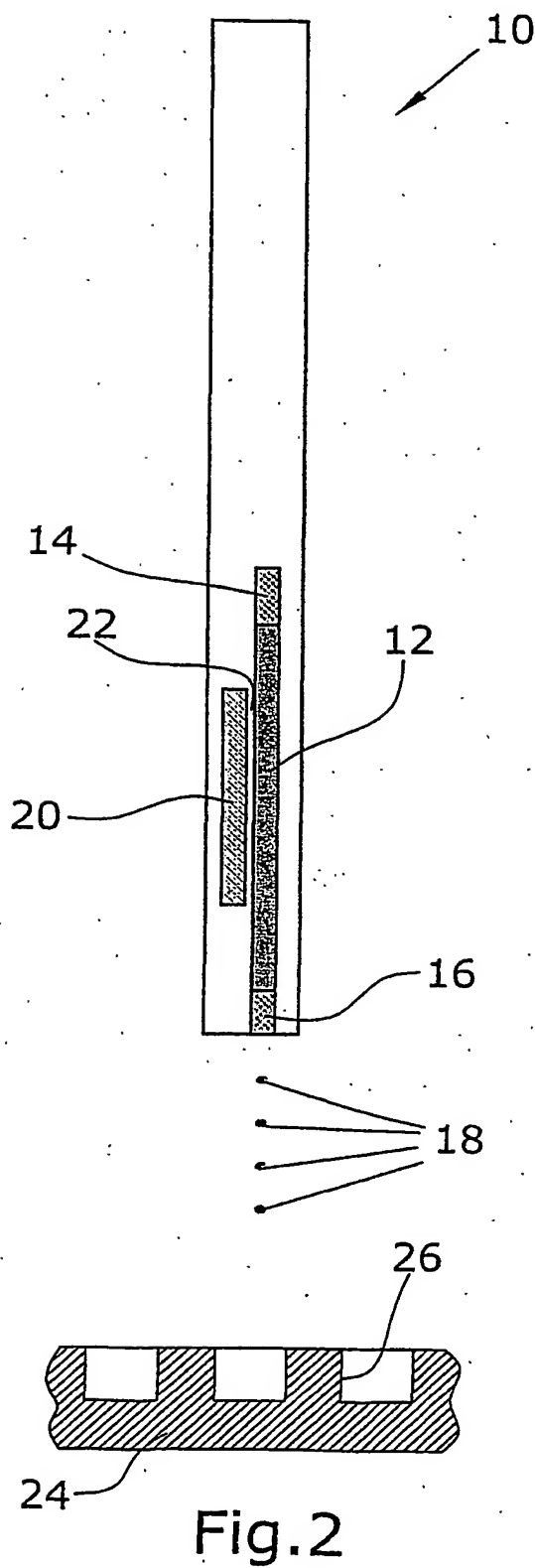
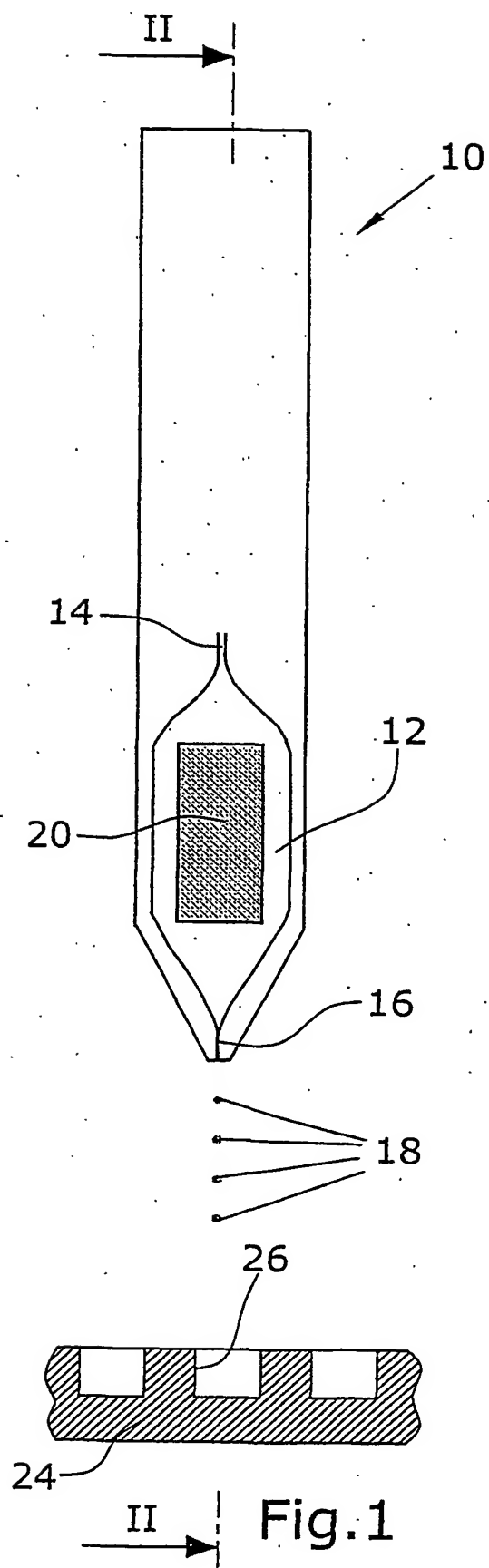
innerhalb eines derartigen kontinuierlichen oder auch eines stufenweisen Variierens der Frequenz mehr als 50, vorzugsweise mehr als 80 und besonders bevorzugt mehr als 120 Schwingungsperioden erzeugt. Dies erfolgt vorzugsweise je Frequenzstufe.

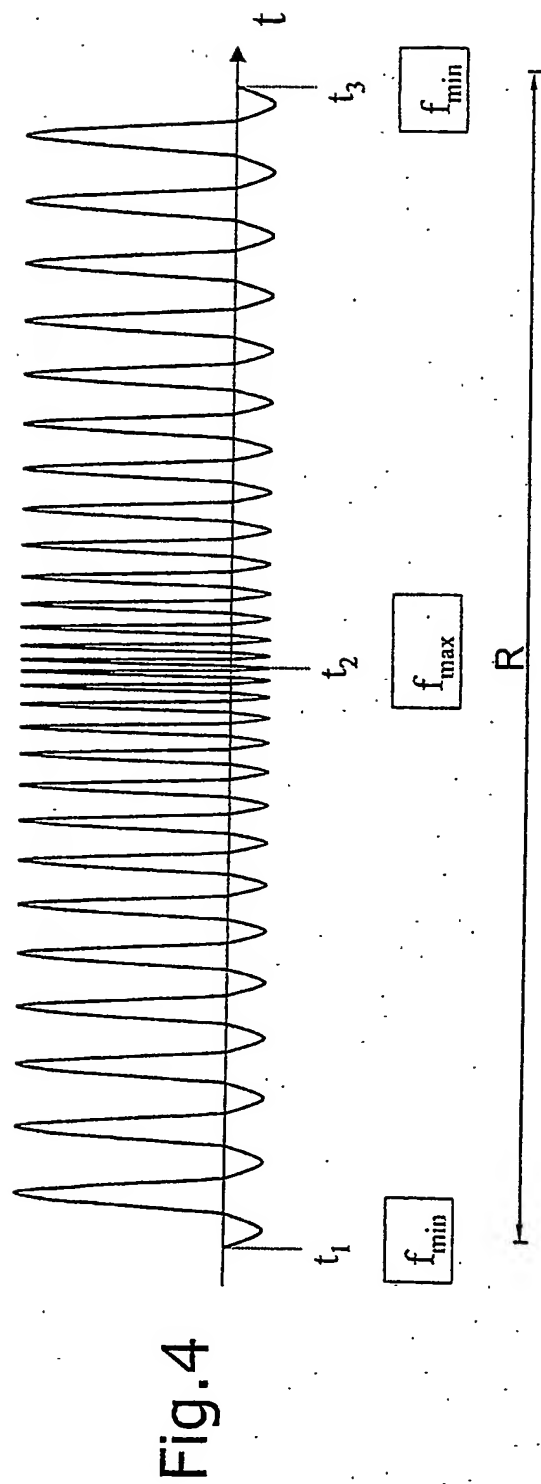
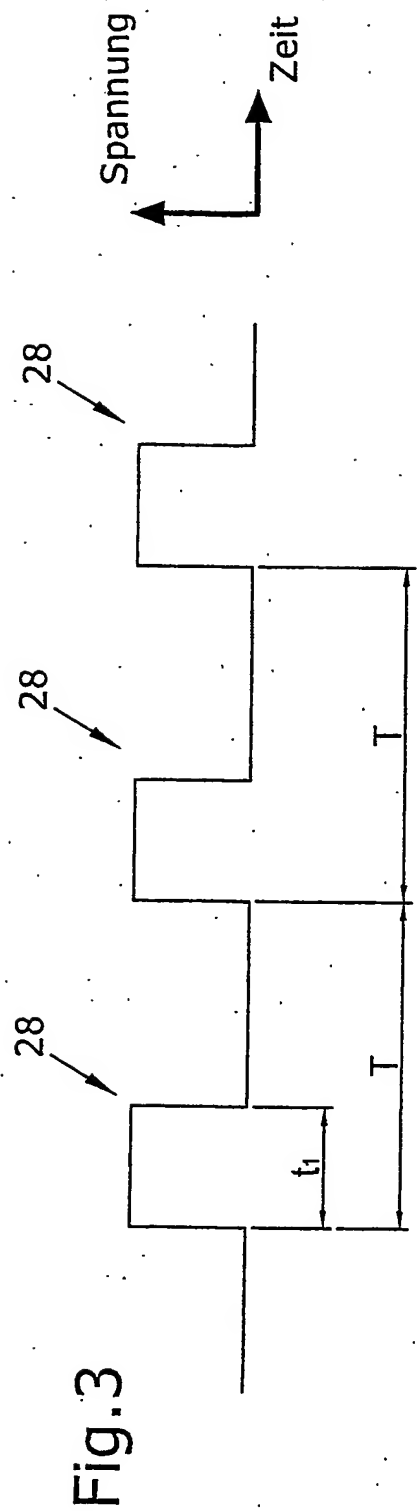
Ein erfindungsgemäßer Reinigungsschritt kann insbesondere nach der Detektion eines Fehlers durchgeführt werden. Ebenso ist es ggf. zusätzlich möglich, einen Reinigungsschritt, beispielsweise in vorgegebenen Abständen, oder nach definierten Betriebssituationen präventiv durchzuführen. Es ist möglich, jedoch nicht erforderlich, vor oder nach jedem Dispensierschritt einen Reinigungsschritt R durchzuführen.

### Patentansprüche

1.    Dispensierverfahren zum Dispensieren von chemischen und/ oder biologischen Flüssigkeiten in Kleinstmengen, bei welchem  
  
in einem Dispensierschritt mittels einer Dispensiervorrichtung (10) mehrere Tröpfchen (18) abgegeben werden, indem ein Impulsgeber (20) auf eine Flüssigkeitskammer (12) einwirkt, um Tröpfchen (18) durch einen Kapillarkanal (16) abzugeben und  
  
in einem Reinigungsschritt Spülflüssigkeit durch die Flüssigkeitskammer (12) geleitet wird  
  
dadurch gekennzeichnet,  
  
dass während des Reinigungsschrittes das in der Flüssigkeitskammer (12) befindliche Medium zum Zerstören von Verunreinigungen, insbesondere Gasblasen, in Schwingungen versetzt wird.
2.    Dispensierverfahren nach Anspruch 1, bei welchem die Frequenz der Schwingungen während eines Reinigungsschrittes (R) variiert wird.
3.    Dispensierverfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei welchem die Schwingungen mittels eines Impulsgebers (20) erzeugt werden, der vorzugsweise auf eine elastische Wand (22) der Flüssigkeitskammer (12) einwirkt.
4.    Dispensierverfahren nach Anspruch 3, bei welchem die Frequenz des Impulsgebers (20) während eines Reinigungsschrittes (R) variiert wird.

5. Dispensierverfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, bei welchem die Frequenz derart gewählt wird, dass Verunreinigungen, insbesondere die Luftblasen, zerfallen.
6. Dispensierverfahren nach einem der Ansprüche 1 - 5, bei welchem eine Minimalfrequenz ( $f_{\min}$ ) während des Reinigungsschrittes (R) mindestens 1 kHz, vorzugsweise mindestens 3 kHz beträgt.
7. Dispensierverfahren nach einem der Ansprüche 1 - 6, bei welchem eine Maximalfrequenz ( $f_{\max}$ ) während eines Reinigungsschrittes (R) höchstens 60 kHz, vorzugsweise höchstens 40 kHz beträgt.
8. Dispensierverfahren nach einem der Ansprüche 1 - 7, bei welchem die Frequenz von einer Minimalfrequenz ( $f_{\min}$ ) stufenweise erhöht wird und/oder von einer Maximalfrequenz ( $f_{\max}$ ) stufenweise erniedrigt wird.
9. Dispensierverfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8, bei welchem der Impulsgeber (20) während des Dispensierschrittes mit einem Anregungspuls (28), der zur Abgabe von Tröpfchen (18) dient, betrieben wird.





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/000823

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 B01L3/02 G01N35/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/016177 A1 (MEYER WILHELM ET AL) 23 August 2001 (2001-08-23) paragraph '0049! - paragraph '0055!	1-7
A	DE 36 14 960 A (SCHULZ PETER) 5 November 1987 (1987-11-05) column 3, line 44 -column 4, line 66	1
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 04, 31 August 2000 (2000-08-31) & JP 2000 028623 A (ALOKA CO LTD), 28 January 2000 (2000-01-28) abstract	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2004

Date of mailing of the international search report

18/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tragoustis, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000823

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001016177	A1	23-08-2001	US 6203759 B1	20-03-2001
			US 6521187 B1	18-02-2003
			US 6537817 B1	25-03-2003
			US 2001014477 A1	16-08-2001
			AT 259068 T	15-02-2004
			DE 69727422 D1	11-03-2004
			EP 0810438 A2	03-12-1997
			JP 10114394 A	06-05-1998
			US 6083762 A	04-07-2000
			US 6079283 A	27-06-2000
			US 5927547 A	27-07-1999
			US 6094966 A	01-08-2000
			US 6112605 A	05-09-2000
			US 6220075 B1	24-04-2001
			AU 6963798 A	30-10-1998
			EP 1007973 A2	14-06-2000
			WO 9845205 A2	15-10-1998
DE 3614960	A	05-11-1987	DE 3614960 A1	05-11-1987
JP 2000028623	A	28-01-2000	NONE	



# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000823

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 B01L3/02 G01N35/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01L G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2001/016177 A1 (MEYER WILHELM ET AL) 23. August 2001 (2001-08-23) Absatz '0049! - Absatz '0055!	1-7
A	DE 36 14 960 A (SCHULZ PETER) 5. November 1987 (1987-11-05) Spalte 3, Zeile 44 - Spalte 4, Zeile 66	1
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 04, 31. August 2000 (2000-08-31) & JP 2000 028623 A (ALOKA CO LTD), 28. Januar 2000 (2000-01-28) Zusammenfassung	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

3. Mai 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/05/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tragoustis, M

# INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000823

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2001016177 A1	23-08-2001	US 6203759 B1	20-03-2001
		US 6521187 B1	18-02-2003
		US 6537817 B1	25-03-2003
		US 2001014477 A1	16-08-2001
		AT 259068 T	15-02-2004
		DE 69727422 D1	11-03-2004
		EP 0810438 A2	03-12-1997
		JP 10114394 A	06-05-1998
		US 6083762 A	04-07-2000
		US 6079283 A	27-06-2000
		US 5927547 A	27-07-1999
		US 6094966 A	01-08-2000
		US 6112605 A	05-09-2000
		US 6220075 B1	24-04-2001
		AU 6963798 A	30-10-1998
		EP 1007973 A2	14-06-2000
		WO 9845205 A2	15-10-1998
DE 3614960 A	05-11-1987	DE 3614960 A1	05-11-1987
JP 2000028623 A	28-01-2000	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**